

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

BEST AVAILABLE COPY

(11)Publication number : 2004-325944

(43)Date of publication of application : 18.11.2004

(51)Int.Cl.

G02B 21/34

B25J 7/00

C12M 1/00

C12M 1/42

G02B 5/32

G03H 1/18

(21)Application number : 2003-122463

(71)Applicant : CANON INC

(22)Date of filing : 25.04.2003

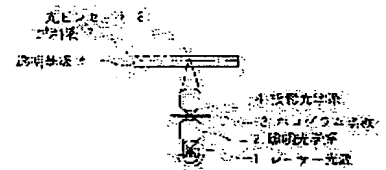
(72)Inventor : MAEHARA HIROSHI

(54) MICRO OBJECT MANIPULATION EQUIPMENT

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a micro object manipulation equipment which is capable of performing an operation of catching and moving a micro object conveniently and quickly by utilizing an optical pincette and, moreover, is made to have a simple constitution.

SOLUTION: A laser beam emitted from a laser beam source 1 of the micro object manipulation equipment is applied to a hologram substrate 3 via an illumination optical system 2. The hologram substrate 3 has a prescribed pattern shape and transmits and scatters the irradiated laser beam with the prescribed pattern. The light transmitted by the hologram substrate 3 is imaged in sample liquid 7 retained on the transparent substrate 6 via a projection optical system 4 and, thereby, holograms of various patterns in accordance with the pattern shapes of the hologram substrate 3 are formed in the sample liquid 7. The holograms thus formed are utilized as the optical pincettes.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

*** NOTICES ***

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1]

It is a minute body processor for processing a minute body using a photo pincette, It has the light source, the 1st base which forms a hologram from the light by which incidence was carried out from this light source, and the 2nd base holding the liquid containing said minute body, The minute body processor using the hologram to which image formation of the hologram formed with said 1st base was carried out, and it carried out image formation in said liquid held on said 2nd base as said photo pincette.

[Translation done.]

*** NOTICES ***

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention]

This invention relates to the minute body processor using the means which united the microoptics component, the micro machine, or them which operate a minute body in technical fields, such as biotechnology.

[0002]

[Background of the Invention]

With development of biotechnology, the demand to the approach and equipment which operate a minute body like a cell sample efficiently simple is increasing.

[0003]

Conventionally, the approach of performing carefully using an actuation instrument is taken, observing actuation of a cell sample under a microscope. In this case, what has good convenience is made himself and used for operating it as an actuation instrument used between the sample which approached very much, and the objective lens of a microscope according to the application, and the capillary tube and

pipet of a special configuration are mentioned as such an actuation instrument, for example. Moreover, using a photo pincette is also known as a means to catch and move so that the cell sample which is a very delicate sample may not be damaged.

[0004]

As a technique using such a photo pincette, catching two or more microorganism objects in concurrency by time sharing is indicated by the patent reference 1 with the single optical trap means for the purpose of catching two or more microorganism objects to coincidence by the optical trap.

[0005]

Moreover, making into the light source the surface emission-type laser which emits two or more laser light, modulating the luminescence reinforcement of each of that light emitting device in the patent reference 2 spatially and in time, and making it catch and move a minute body is indicated.

[0006]

[Patent reference 1]

JP,2000-241310,A

[Patent reference 2]

JP,2002-219700,A

[0007]

[Problem(s) to be Solved by the Invention]

As mentioned above, although it is common to perform actuation of a minute body like a cell sample conventionally using a micromanipulator under a microscope, very long time amount is needed for this actuation being very difficult, and actuation taking skill for this reason, and operating a request. For this reason, it was difficult to perform simply and quickly actuation of discovering and catching a minute body like the cell sample which floats in a liquid with the conventional technique, moving to a desired location in order to process, and processing.

[0008]

Moreover, it is common to perform actuation of discovering and capturing a minute cell sample with the conventional technique using one minute photo pincette, by the approach using a photo pincette. Such actuation under a microscope is very difficult, and this actuation has taken very long time amount to it. Moreover, also by the approach indicated by the patent reference 1 and 2, the actuation is difficult and needs skill for actuation.

[0009]

Thus, with the conventional technique, it is difficult to operate a minute body efficiently, and in industrializing in the technical field which needs to operate a minute body, it is one of the serious failures of industrialization that productivity will be low suppressed for actuation of a minute body.

[0010]

By the approach using a photo pincette, a photo pincette can be formed in the configuration of arbitration, or it is possible by enabling it to form and operate two or more photo pincettes to coincidence to improve operability. However, for that, complicated optical system and two or more complicated light sources are needed, and new problems, such as enlargement of equipment and complication, occur.

[0011]

this invention is simple in the actuation which uses a photo pincette, catches a minute body and moves -- and -- quick -- it can carry out -- in addition -- and the minute body processor which can be considered as a simple configuration is offered.

[0012]

[Means for Solving the Problem]

In order to attain an above-mentioned technical problem, the minute body processor of this invention It is a minute body processor for processing a minute body using a photo pincette. The light source, It has the 1st base which forms a hologram from the light by which incidence was carried out from the light

source, and the 2nd base holding the liquid containing a minute body. It is characterized by using the hologram to which image formation of the hologram formed with the 1st base was carried out, and it carried out image formation in the liquid held on the 2nd base as a photo pincette.

[0013]

According to this invention, the photo pincette of a desired pattern can be formed by using a hologram. By it, when the conventional photo pincette of the pattern of the shape of a single circle is used, the operability of actuation, such as migration of the minute body which was difficult actuation, can be raised. It becomes possible to become possible to follow, for example, to move a minute body to a desired location simply and quickly, consequently to process a lot of minute bodies efficiently.

[0014]

Under the present circumstances, by using the hologram substrate made to generate a hologram, the minute body processor of this invention which enables such processing can be constituted without using two or more light sources, or using complicated optical system, and can be considered as a simple configuration.

[0015]

[Embodiment of the Invention]

Next, the desirable operation gestalt of this invention is explained with reference to a drawing.

[0016]

[The 1st operation gestalt]

The 1st operation gestalt of this invention is explained with reference to drawing 1 and 2. Drawing 1 is the mimetic diagram showing the fundamental configuration of the minute body processor of this operation gestalt. Drawing 2 is the top view seen from the upper part of drawing 1, and shows the photo pincette pattern of an example.

[0017]

This minute body processor has the laser light source 1 for forming a photo pincette 8 into the sample solution 7 which is the sample containing the minute body sample 21 carried on the transparence substrate (the 2nd base) 6. As the laser light source 1, although the He-Ne-laser light source can be used, for example, it is not restricted to this and various light sources can be used.

[0018]

Between the laser light source 1 and the transparence substrate 6, the hologram substrate (the 1st base) 3 formed in the predetermined pattern configuration scattered about and penetrated so that the hologram of a desired pattern may be formed is arranged in the irradiated laser light. Between the laser light source 1 and the hologram substrate 3, the illumination-light study system 2 which condenses the laser light injected from the laser light source 1, and irradiates the hologram substrate 3 is formed, and the projection optics 4 which has the zoom function to which image formation of the light which passed along the hologram substrate 3 is carried out in a sample solution 7 is established between the hologram substrate 3 and the transparence substrate 6. Moreover, non-illustrated observation optical system is established above the transparence substrate 6. Observation optical system may be an ocellus and may be multi-view if needed.

[0019]

In this minute body processor, image formation of the laser light injected from the laser light source 1 is carried out in a sample solution 7 through the illumination-light study system 2, the hologram substrate 3, and projection optics 4, and a photo pincette 8 is formed of it. Under the present circumstances, since the hologram substrate 3 is used, the thing of various patterns, such as what has not only the photo pincette of the shape of a simple circle but various configurations as a photo pincette 8 corresponding to the pattern information on a hologram substrate, and a thing which consists of two or more parts, can be formed.

[0020]

Under the present circumstances, only by forming the hologram substrate 3 for formation of such

various photo pincettes 8 of a pattern fundamentally, it can suppose that it is possible, therefore it cannot be necessary to increase the light source or, complication or enlargement of equipment cannot be caused, and an equipment configuration can be made simple. A photo pincette 8 can be made [of the application which can be applied to various applications] high by consisting of two or more parts so that the example of use mentioned especially later may show. Although it cannot be formed with the conventional technique if two or more light sources are not used for the photo pincette which consists of such two or more parts, according to this operation gestalt, it can be formed by using the hologram substrate 3 using the single light source.

[0021]

In the example shown in drawing 2 (a), when the photo pincette pattern 22 which has a circular part, respectively uses the hologram substrate 3 for the location equivalent to the top-most vertices of an each of a hexagon, it is formed. Using the zoom function of projection optics, this photo pincette pattern 22 is easily reducible to the photo pincette pattern 23 with which the magnitude of the circular part which constitutes a pattern became smaller, and spacing became narrower, as shown in drawing 2 (b).

[0022]

Next, how to perform extract operation is explained using what distributed the cell sample in the physiological saline as a sample solution 7 as an example of use of the photo pincette 8 which has a desired pattern using the photo pincette 8 of the pattern shown in drawing 2.

[0023]

First, the laser light source 1 is started and the photo pincette pattern 22 larger as shown in drawing 2 (a) is formed into a sample solution 7. Under the present circumstances, in this example, the area size surrounded by the circular part which constitutes it sets up the magnitude of the photo pincette pattern 22 so that it may become sufficiently large as compared with the minute body sample 21 which is a cell sample. By doing in this way, by the high probability, the minute body sample 21 can be put with the photo pincette pattern 22, as shown in drawing 2 (a).

[0024]

Thus, whether it was able to put with the photo pincette pattern 22 checks the minute body sample 21 using the above-mentioned observation optical system. It can enable it to carry out alignment of the observation optical system to the location which can observe the location in which the photo pincette pattern 22 is formed beforehand so that this confirmation operation can be performed easily.

[0025]

When it is checked as a result of observation that the minute body sample 21 is not put with the photo pincette pattern 22, the laser light source 1 is stopped, a photo pincette 8 is once hidden, the location of the photo pincette means forming containing the transparence substrate 6, or the laser light source 1 and the hologram substrate 3 is shifted, both relative position is changed, and the location in which the photo pincette pattern 22 is formed is adjusted. Then, the photo pincette pattern 22 is again formed into a sample solution 7, and actuation of checking whether the minute body sample 21 being put is repeated.

[0026]

In this way, if it checks that the minute body sample 21 has been put with the photo pincette pattern 22 next, the pattern of a photo pincette 8 is reduced using the zoom function of projection optics 4. Then, as shown in drawing 2 (b), the minute body sample 21 is driven into the core of the pattern of a photo pincette 8. In this way, the minute body sample 21 can be caught at the core of the reduced photo pincette pattern 23. Thus, good operability is acquired by giving the function which expands the pattern of the photo pincette 8 formed and is made to reduce to the optical system which carries out image formation of the photo pincette 8 to a sample solution 7.

[0027]

In this way, by considering as the condition of having caught the minute body sample 21 with the photo pincette pattern 23, the formation location of the photo pincette pattern 23 can be shifted, and the minute body sample 21 can be moved, and it becomes possible to make easy to carry out using other

cell treater implements, such as a micropipette, processing in which DNA in a cell is extracted.

[0028]

Thus, according to this operation gestalt, by using the hologram substrate 3, the photo pincette 8 of a desired pattern can be formed to compensate for the class of sample, or the processing to carry out, and operability can be raised by it. And by raising operability, the processing which the efficient processing of is attained, for example, extracts DNA from a cell sample is repeated one after another, and it becomes possible to carry out extract processing from many cell samples quickly.

[0029]

The design of the hologram substrate 3 which forms the hologram of a desired pattern as mentioned above can be carried out using the so-called computer composition hologram (CGH). Processing according to a design can be carried out using the general lithography technique which forms a resist pattern and carries out etching processing to substrates, such as a glass substrate. Formation of a resist pattern can be carried out using the usual aligners, such as an optical aligner, an electron ray aligner, an X-ray aligner, an EUV aligner, and an ion beam aligner. It is desirable to, carry out dry etching processing of reactive ion etching etc. on the other hand, so that the pattern configuration after etching can be controlled good as etching processing. By repeating and carrying out formation of these resist patterns, and the process of etching processing, even if it is a complicated pattern, it can form simple and good.

[0030]

The example of the formation pattern of such a hologram substrate 3 is shown in drawing 3. In this example, as shown in drawing 3 (a), two or more formation of the stair-like pattern shown in drawing 3 (b) is carried out on the quartz substrate 401.

[0031]

Next, with reference to drawing 4, the formation approach of an example which forms eight steps of above stair-like patterns with a lithography technique is explained.

[0032]

In this example, the quartz substrate 51 is used as a substrate, first, a resist is applied on this quartz substrate 51, I line stepper is used and developed [expose and], and the 1st resist pattern 52 shown in drawing 4 (a) is formed. The 1st resist pattern 52 has the pattern with which the five band-like resist formation sections were located in a line. And as shown in drawing 4 (b), dry etching of the quartz substrate 51 is carried out by using the 1st resist pattern 52 as a mask using CHF3 gas. Of this, two steps of stair-like patterns adjoin, and four are formed.

[0033]

Next, similarly, after removing the 1st resist pattern 52, as shown in drawing 4 (c), the 2nd resist pattern 53 is formed. The 2nd resist pattern 53 covers the 1st thing and the 3rd thing from the left-hand side of drawing among the patterns of the shape of a two-step stage formed at the process in front of four, and has the wrap pattern for the field on the right of the 4th thing. And the quartz substrate 51 is etched by using this 2nd resist pattern 53 as a mask. Then, the two-step stage-like pattern which is not covered with a resist is etched with the pattern maintained, and finally, as shown in drawing 4 (d), four steps of stair-like patterns are formed with the etched two-step stage-like pattern and the two-step stage-like pattern which is not etched.

[0034]

Next, after removing the 2nd resist pattern 53 again, as shown in drawing 4 (e), the 3rd resist pattern 54 is formed. The 3rd resist pattern 54 covers the thing on the left-hand side of [of the two four-step stage-like patterns formed at the front process] drawing, and has the wrap pattern for the field on the right of a right-hand side thing. By etching similarly by using this 3rd resist pattern 54 as a mask, as shown in drawing 4 (f), eight steps of stair-like patterns are formed.

[0035]

Finally, the 3rd resist pattern 54 is removed, and as shown in drawing 4 (g), eight steps of stair-like

patterns are completed.

[0036]

[The 2nd operation gestalt]

Next, the 2nd operation gestalt of this invention is explained with reference to drawing 5 . Drawing 5 is the mimetic diagram showing the configuration of the whole system of the minute body processor of this operation gestalt.

[0037]

The minute body processor has the transparence substrate 35 on which a sample solution 36 is put like the 1st operation gestalt. The transparence substrate 35 is installed on the jogging stage 39 and the coarse adjustment stage 38. Therefore, the transparence substrate 35 forms a photo pincette 37, for example, it can carry out centering control to the laser light source 31 which is the helium-neon laser light source to the photo pincette means forming which has the hologram substrate 331, and it can adjust the formation location of a photo pincette 37 by it.

[0038]

Thus, the configuration which formed the jogging stage 39 and the coarse adjustment stage 38 can make high-speed centering control possible by the coarse adjustment stage 38, and enables highly precise justification by the jogging stage 39, can make possible a high speed and highly precise centering control as a whole, and is desirable. Therefore, the high speed for which justification with a minute body sample and a photo pincette 37 which were explained in the 1st operation gestalt, and the minute body sample caught with the photo pincette 37 are moved with high precision are possible by adjusting the location of a photo pincette 37 using the jogging stage 39 and the coarse adjustment stage 38.

[0039]

The centering-control device of the transparence substrate 35 may establish the device in which it is not restricted to this configuration, for example, the transparence substrate 35 is made to incline if needed, and the device to rotate. Moreover, although this operation gestalt shows the example which prepared the coarse adjustment stage 38 and the jogging stage 39 which move it to the transparence substrate 35 side as a device in which the location of a photo pincette 37 is adjusted, a means to move it to a photo pincette means forming side may be established. That is, the formation location of the photo pincette 37 in the inside of a sample solution 36 can be adjusted by moving relatively the transparence substrate 35 and photo pincette means forming.

[0040]

Between the laser light source 31 and the transparence substrate 35, the illumination-light study system 32 which condenses the laser light injected from the laser light source 31 like the 1st operation gestalt, and irradiates the hologram substrate 331, and the projection optics 34 which has the scale-factor change function to which image formation of the light which passed along the hologram substrate 331 is carried out in a sample solution 36 are established. Therefore, corresponding to the pattern information on the hologram substrate 331, the photo pincette 37 of a desired pattern is formed, and the need is accepted, and the pattern can be expanded and it can reduce.

[0041]

The observation optical system 41 is established on the transparence substrate 35, and it can act as the monitor of the situation of actuation of the sample solution 36 by the photo pincette 37, for example, prehension and conveyance of a cell sample, and actuation with the cell treater implements 40, such as a micropipette.

[0042]

Moreover, further, the hologram substrate library 42 is formed and two or more hologram substrates 332,333,334 which form the hologram of a pattern different, respectively here are held at the system of this operation gestalt. Using substrate exchange means (un-illustrating), such as a robot hand, these hologram substrates 331,332,333,334 can be exchanged if needed, and can be used for formation of a photo pincette 37. Therefore, with the configuration of this operation gestalt, according to the class of

sample solution 36, and the contents of the processing carried out to it, the photo pincette 37 of the pattern suitable for processing can be chosen and used, and it can consider as the high system of versatility.

[0043]

[The 3rd operation gestalt]

Next, the 3rd operation gestalt of this invention is explained with reference to drawing 6 . With this operation gestalt, in the configuration of the 1st and 2nd operation gestalt, the configuration of a transporence substrate is devised and drawing 6 shows the top view of the transporence substrate holding a sample solution.

[0044]

In this operation gestalt, the transporence substrate has the positioning pattern 65 which can locate the minute body sample 61 in a position. That is, the positioning pattern 65 has the pattern with which opening of the shape of a triangle to which width of face became narrow toward left-hand side was formed from right-hand side in the example shown in drawing 6 . Therefore, the minute body sample 61 is positioned in the location at the very back of opening formed in the positioning pattern 65 by making it move to left-hand side from right-hand side.

[0045]

Moreover, in the transporence substrate, it has the guide pattern 63 which forms the path 64 which extends in a radial from opening of the positioning pattern 65. When the sample solution containing the minute body sample 61 is carried on a transporence substrate, this guide pattern 63 is constituted so that the minute body sample 61 may be located in a path 64 by the high probability. That is, in the example shown in drawing 6 , by forming the guide pattern 63 from many small circular parts, and making spacing of this circular part smaller than the standard magnitude of the minute body sample 61, for example, a cell sample, if the part of a path 64 is removed, the minute body sample 61 tends to be located in a path 64, and can become.

[0046]

After carrying a sample solution on this transporence substrate, actuation for which the minute body sample 61 is moved to the positioning pattern 65 using a photo pincette is performed. Under the present circumstances, as a hologram substrate, as shown in drawing 6 (a), what forms the photo pincette pattern 621 which has a circular part in each path 64 is used. Thus, it becomes possible to operate the minute body sample 61 efficiently with a photo pincette by forming some photo pincettes in the field which the minute body sample 61 is located and is that it is ***** for the guide pattern 63.

[0047]

And it is made to move to left-hand side, reducing to the photo pincette pattern 622 so that the circular part which constitutes it for the photo pincette pattern 621 as shown in drawing 6 (b) may move the inside of the path 64 of a radial to the inside from an outside. By this, the minute body sample 61 located in a path 64 by the probability high as mentioned above can be moved to the positioning pattern 65 side, and, finally the minute body sample 61 can be located in the position at the very back of opening of the positioning pattern 65 by the high probability. And by locating the minute body sample 61 in a position, and holding it in this way, predetermined processing in which DNA is extracted from a cell sample can be made easy to perform, and operation of such predetermined processing can be enabled efficiently.

[0048]

As mentioned above, according to this operation gestalt, it becomes possible to carry out efficient processing by using combining the predetermined photo pincette pattern 621 according to the formation pattern of the transporence substrate in which the guide pattern 63 which regulates the location of the minute body sample 61, and the positioning pattern 65 were formed, and its transporence substrate.

[0049]

[Effect of the Invention]

simple in the actuation which uses a photo pincette, catches a minute body and moves by this invention -- and -- quick -- it can carry out -- in addition -- and it became possible to offer the simple minute body processor of a configuration.

[Brief Description of the Drawings]

[Drawing 1] It is the mimetic diagram showing the basic configuration of the minute body processor of the 1st operation gestalt of this invention.

[Drawing 2] It is the top view seen from the upper part of drawing 1 , and the photo pincette pattern of an example is shown.

[Drawing 3] It is the mimetic diagram showing the pattern of an example of the hologram substrate with which the minute body processor of drawing 1 is equipped.

[Drawing 4] It is the mimetic diagram showing the formation approach of an example which forms the pattern of the hologram substrate of drawing 3 , and drawing 4 (a) - (g) shows the formation process to time series.

[Drawing 5] It is the mimetic diagram showing the configuration of the whole system of the minute body processor of the 2nd operation gestalt of this invention.

[Drawing 6] It is the top view of the transparence substrate in the minute body processor of the 3rd operation gestalt of this invention.

[Description of Notations]

1 31 Laser light source
2 32 Illumination-light study system
3,331,332,333,334 Hologram substrate
4 34 Projection optics
6 35 Transparence substrate
7 36 Sample solution
8 37 Photo pincette
21 61 Minute body sample
22 23,621,622 Photo pincette pattern
38 Coarse Adjustment Stage
39 Jogging Stage
40 Cell Treater Implement
41 Observation Optical System
42 Hologram Substrate Library
51,401 Quartz substrate
52 1st Resist Pattern
53 2nd Resist Pattern
54 3rd Resist Pattern
63 Guide Pattern
64 Path
65 Positioning Pattern
402 Hologram Pattern

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.**** shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

DESCRIPTION OF DRAWINGS

[Brief Description of the Drawings]

[Drawing 1] It is the mimetic diagram showing the basic configuration of the minute body processor of the 1st operation gestalt of this invention.

[Drawing 2] It is the top view seen from the upper part of drawing 1 , and the photo pincette pattern of an example is shown.

[Drawing 3] It is the mimetic diagram showing the pattern of an example of the hologram substrate with which the minute body processor of drawing 1 is equipped.

[Drawing 4] It is the mimetic diagram showing the formation approach of an example which forms the pattern of the hologram substrate of drawing 3 , and drawing 4 (a) – (g) shows the formation process to time series.

[Drawing 5] It is the mimetic diagram showing the configuration of the whole system of the minute body processor of the 2nd operation gestalt of this invention.

[Drawing 6] It is the top view of the transparence substrate in the minute body processor of the 3rd operation gestalt of this invention.

[Description of Notations]

- 1 31 Laser light source
- 2 32 Illumination-light study system
- 3,331,332,333,334 Hologram substrate
- 4 34 Projection optics
- 6 35 Transparence substrate
- 7 36 Sample solution
- 8 37 Photo pincette
- 21 61 Minute body sample
- 22 23,621,622 Photo pincette pattern
- 38 Coarse Adjustment Stage
- 39 Jogging Stage
- 40 Cell Treater Implement
- 41 Observation Optical System
- 42 Hologram Substrate Library
- 51,401 Quartz substrate
- 52 1st Resist Pattern
- 53 2nd Resist Pattern
- 54 3rd Resist Pattern
- 63 Guide Pattern
- 64 Path
- 65 Positioning Pattern
- 402 Hologram Pattern

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-325944

(P2004-325944A)

(43) 公開日 平成16年11月18日(2004.11.18)

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
GO2B 21/34	GO2B 21/34	2H049
B25J 7/00	B25J 7/00	2H052
C12M 1/00	C12M 1/00	2K008
C12M 1/42	C12M 1/42	3C007
GO2B 5/32	GO2B 5/32	4B029
審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 10 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2003-122463 (P2003-122463)
 (22) 出願日 平成15年4月25日 (2003.4.25)

(71) 出願人 000001007
 キヤノン株式会社
 東京都大田区下丸子3丁目30番2号
 (74) 代理人 100123788
 弁理士 宮崎 昭夫
 (74) 代理人 100088328
 弁理士 金田 暢之
 (74) 代理人 100106297
 弁理士 伊藤 克博
 (74) 代理人 100106138
 弁理士 石橋 政幸
 (72) 発明者 前原 広
 東京都大田区下丸子3丁目30番2号 キ
 ヤノン株式会社内
 Fターム(参考) 2H049 CA05 CA09 CA11 CA15
 最終頁に続く

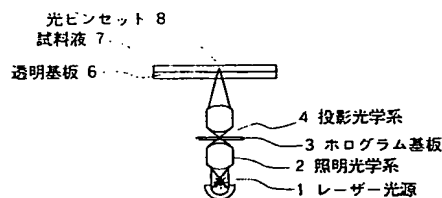
(54) 【発明の名称】 微小物体処理装置

(57) 【要約】

【課題】 光ピンセットを利用して、微小物体を捕捉、移動する操作を簡便かつ迅速に実施することができ、なおかつ簡素な構成とすることが可能な微小物体処理装置を提供する。

【解決手段】 微小物体処理装置のレーザー光源1から射出されたレーザー光は照明光学系2を介してホログラム基板3に照射される。ホログラム基板3は所定のパターン形状を有しており、照射されたレーザー光を所定のパターンで透過、散乱する。ホログラム基板3を通った光は、投影光学系4を介して、透明基板6上に保持された試料液7中で結像され、それによって、ホログラム基板3のパターン形状に応じた様々なパターンのホログラムが試料液7中に形成される。このようにして形成されたホログラムを光ピンセット8として利用する。

【選択図】 図1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

光ピンセットを用いて微小物体を処理するための微小物体処理装置であって、光源と、該光源から入射された光からホログラムを形成する第 1 の基体と、前記微小物体を含む液体を保持する第 2 の基体とを備え、前記第 1 の基体によって形成したホログラムを前記第 2 の基体上に保持された前記液体中で結像させ、結像させたホログラムを前記光ピンセットとして用いる微小物体処理装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、バイオテクノロジーなどの技術分野において微小な物体を操作する、微小光学素子やマイクロマシーンまたはそれらを融合した手段を利用した微小物体処理装置に関する。

【0002】

【背景技術】

バイオテクノロジーの発達とともに、細胞試料のような微小物体を簡便に効率良く操作する方法、装置への要求が高まっている。

【0003】

従来、細胞試料の操作は、顕微鏡下で観察しながら、操作器具を用いて注意深く行う方法が採られている。この際に用いられる操作器具としては、非常に近接した試料と顕微鏡の対物レンズの間で操作するのに都合のよいものが、用途に応じて自作するなどして用いられており、このような操作器具としては、例えば、特殊形状のキャピラリーやピペットが挙げられる。また、非常にデリケートな試料である細胞試料を傷つけないように捕捉、移動する手段として、光ピンセットを使用することも知られている。

【0004】

このような光ピンセットを用いた技術として、特許文献 1 には、複数の微生物体を光学的トラップにより同時に捕捉することを目的として、単一の光学的トラップ手段によって時分割により複数の微生物体を同時並行的に捕捉することが開示されている。

【0005】

また、特許文献 2 には、複数のレーザー光を発する面発光レーザーを光源とし、その各発光素子の発光強度を空間的・時間的に変調して、微小物体を捕捉・移動させることが開示されている。

【0006】

【特許文献 1】

特開 2000-241310 号公報

【特許文献 2】

特開 2002-219700 号公報

【0007】

【発明が解決しようとする課題】

上述のように、細胞試料のような微小な物体の操作は、従来、顕微鏡下でマイクロマニピュレーターを用いて行うのが一般的であるが、この操作は非常に難しく、このため操作には熟練を要し、また、所望の操作を行うのに非常に長い時間が必要となる。このため、従来技術では、液体中に浮遊する細胞試料のような微小物体を発見し、捕捉し、処理を行うために所望の位置に移動し、処理を行う操作を簡単にかつ迅速に行うことは困難であった。

【0008】

また、光ピンセットを用いた方法では、従来技術では、1つの微小な光ピンセットを用いて、微小な細胞試料を発見し、捕獲する操作を行うのが一般的である。顕微鏡下でのこのような操作は非常に困難であり、この操作には非常に長い時間を要している。また、特許文献 1 および 2 に記載された方法でも、その操作は難しく、操作には熟練が必要である。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 9 】

このように、従来技術では、微小物体の操作を効率的に行うのは困難であり、微小物体の操作をする必要がある技術分野において、工業化を実施するにあたっては、微小物体の操作のために生産性が低く抑えられてしまうということが工業化の大きな障害の一つとなっている。

【 0 0 1 0 】

光ピンセットを用いた方法では、光ピンセットを任意の形状に形成したり、同時に複数の光ピンセットを形成し操作できるようにしたりすることで操作性を改善することが考えられる。しかし、このためには、複雑な光学系や複数の光源が必要となり装置の大型化、複雑化などの新たな問題が発生する。

【 0 0 1 1 】

本発明は、光ピンセットを利用して、微小物体を捕捉、移動する操作を簡便かつ迅速に実施することができ、なおかつ簡素な構成とすることが可能な微小物体処理装置を提供するものである。

【 0 0 1 2 】

【課題を解決するための手段】

上述の課題を達成するため、本発明の微小物体処理装置は、光ピンセットを用いて微小物体を処理するための微小物体処理装置であって、光源と、光源から入射された光からホログラムを形成する第1の基体と、微小物体を含む液体を保持する第2の基体とを備え、第1の基体によって形成したホログラムを第2の基体上に保持された液体中で結像させ、結像させたホログラムを光ピンセットとして用いることを特徴とする。

【 0 0 1 3 】

本発明によれば、ホログラムを利用することによって、所望のパターンの光ピンセットを形成することができる。それによって、単一の円状のパターンの従来の光ピンセットを用いた場合には、難しい操作であった微小物体の移動などの操作の操作性を向上させることができる。したがって、例えば、微小物体を所望の位置へ簡単かつ迅速に移動させることが可能となり、その結果、大量の微小物体の処理を効率的に実施することが可能となる。

【 0 0 1 4 】

この際、このような処理を可能とする本発明の微小物体処理装置は、ホログラムを発生させるホログラム基板を用いることによって、複数の光源を用いたり、複雑な光学系を用いたりすることなく構成することが可能であり、簡素な構成とすることができる。

【 0 0 1 5 】

【発明の実施の形態】

次に、図面を参照して、本発明の好ましい実施形態について説明する。

【 0 0 1 6 】

〔第1の実施形態〕

図1、2を参照して本発明の第1の実施形態について説明する。図1は、本実施形態の微小物体処理装置の基本的な構成を示す模式図である。図2は、図1の上方から見た平面図であり、一例の光ピンセットパターンを示している。

【 0 0 1 7 】

この微小物体処理装置は、透明基板（第2の基体）6上に載せられた、微小物体試料21を含む試料である試料液7中に光ピンセット8を形成するためのレーザー光源1を有している。レーザー光源1としては、例えばヘリウム-ネオンレーザー光源を用いることができるが、これに限られることはなく、様々な光源を用いることができる。

【 0 0 1 8 】

レーザー光源1と透明基板6の間には、照射されたレーザー光を、所望のパターンのホログラムを形成するように散乱、透過する所定のパターン形状に形成されたホログラム基板（第1の基体）3が配置されている。レーザー光源1とホログラム基板3の間には、レーザー光源1から射出されたレーザー光を集光してホログラム基板3に照射する照明光学系2が設けられ、ホログラム基板3と透明基板6の間には、ホログラム基板3を通った光を

試料液 7 中で結像させる、ズーム機能を有する投影光学系 4 が設けられている。また、透明基板 6 の上方には、不図示の観察光学系が設けられている。観察光学系は、単眼であってもよいし、必要に応じて多眼であってもよい。

【0019】

この微小物体処理装置では、レーザー光源 1 から射出されたレーザー光が、照明光学系 2、ホログラム基板 3、および投影光学系 4 を経て試料液 7 中で結像され、それによって光ピンセット 8 が形成される。この際、ホログラム基板 3 を用いているため、光ピンセット 8 としては、ホログラム基板のパターン情報に対応して、単純な円状の光ピンセットだけではなく、様々な形状を有するものや、複数の部分からなるものなどの様々なパターンのものを形成することができる。

10

【0020】

この際、このような様々なパターンの光ピンセット 8 の形成を、基本的にはホログラム基板 3 を設けることのみによって可能とすることができ、したがって、光源を増やす必要が生じたり、装置の複雑化や大型化を招いたりすることがなく、装置構成は簡素なものとするすることができる。特に、後述する使用例から分かるように、光ピンセット 8 を複数の部分からなるものとすることによって、様々な用途に適用することが可能な、応用性の高いものとするすることができる。このような複数の部分からなる光ピンセットは、従来技術では、複数の光源を用いなければ形成できなかったものであるが、本実施形態によれば、ホログラム基板 3 を用いることによって、単一の光源を用いて形成することが可能である。

【0021】

図 2 (a) に示す例では、六角形の各頂点に当たる位置にそれぞれ円状部を有する光ピンセットパターン 22 がホログラム基板 3 を用いることによって形成されている。この光ピンセットパターン 22 は、投影光学系のズーム機能を用いて、図 2 (b) に示すように、パターンを構成する円状部の大きさがより小さくなり、かつ間隔がより狭くなった光ピンセットパターン 23 へと容易に縮小することができる。

20

【0022】

次に、所望のパターンを有する光ピンセット 8 の使用例として、図 2 に示すパターンの光ピンセット 8 を用い、試料液 7 として、生理食塩水中に細胞試料を分散したものをを用いて、抽出操作を行う方法について説明する。

【0023】

まず、レーザー光源 1 を起動して、試料液 7 中に、図 2 (a) に示すように大きめの光ピンセットパターン 22 を形成する。この際、光ピンセットパターン 22 の大きさは、それを構成する円状部によって囲まれる領域の大きさが、この例では細胞試料である微小物体試料 21 に比較して十分大きくなるように設定する。このようにすることによって、高い確率で、微小物体試料 21 が、図 2 (a) に示すように、光ピンセットパターン 22 によって挟み込まれるようにすることができる。

30

【0024】

このように微小物体試料 21 を光ピンセットパターン 22 によって挟み込むことができたかどうかは、前述の観察光学系を用いて確認する。観察光学系は、この確認操作を容易に行えるように、光ピンセットパターン 22 が形成される位置を観察できる位置にあらかじめ位置合わせされるようにしておくことができる。

40

【0025】

観察の結果、微小物体試料 21 が光ピンセットパターン 22 によって挟み込まれていないのが確認された場合には、レーザー光源 1 を停止するなどして、光ピンセット 8 をいったん隠し、透明基板 6 またはレーザー光源 1 とホログラム基板 3 を含む光ピンセット形成手段の位置をずらして両者の相対位置を変え、光ピンセットパターン 22 が形成される位置を調整する。その後、再び光ピンセットパターン 22 を試料液 7 中に形成し、微小物体試料 21 を挟み込むことができているかどうかを確認する操作を繰り返す。

【0026】

こうして、微小物体試料 21 を光ピンセットパターン 22 によって挟み込むことができた

50

のを確認したら、次に、投影光学系4のズーム機能を用いて光ピンセット8のパターンを縮小していく。すると、図2(b)に示すように、微小物体試料21は、光ピンセット8のパターンの中心に追い込まれていく。こうして、縮小した光ピンセットパターン23の中心に微小物体試料21を捕捉することができる。このように、光ピンセット8を試料液7に結像する光学系に、形成される光ピンセット8のパターンを拡大、縮小させる機能を持たせることによって、良好な操作性が得られる。

【0027】

こうして、微小物体試料21を光ピンセットパターン23によって捕捉した状態とすることによって、光ピンセットパターン23の形成位置をずらしていった微小物体試料21を移動させることができ、また、マイクロピペットなどの他の細胞処理器具を用いて、例えば、細胞中のDNAを抽出するといった処理をしやすくすることが可能となる。

10

【0028】

このように、本実施形態によれば、ホログラム基板3を用いることによって、試料の種類や実施する処理に合わせて所望のパターンの光ピンセット8を形成することができ、それによって、操作性を向上させることができる。そして、操作性を向上させることによって、効率的な処理が可能となり、例えば、細胞試料からDNAを抽出する処理を次々に繰り返し、多数の細胞試料からの抽出処理を迅速に実施することが可能となる。

【0029】

上述のように所望のパターンのホログラムを形成するホログラム基板3のデザインは、いわゆる計算機合成ホログラム(CGH)を用いて実施することができる。デザインに応じた加工は、ガラス基板などの基板にレジストパターンを形成しエッチング処理する、一般的なリソグラフィ技術を用いて実施することができる。レジストパターンの形成は、光露光装置、電子線露光装置、X線露光装置、EUV露光装置、イオンビーム露光装置などの通常の露光装置を用いて実施できる。一方、エッチング処理としては、エッチング後のパターン形状を良好に制御できるように、反応性イオンエッチングなどのドライエッチング処理を実施することが望ましい。これらレジストパターンの形成とエッチング処理の工程を繰り返し実施することによって、複雑なパターンであっても簡便かつ良好に形成することができる。

20

【0030】

このようなホログラム基板3の形成パターンの例を図3に示す。この例では、図3(b)に示す階段状のパターンが、図3(a)に示すように、石英基板401上に複数形成されている。

30

【0031】

次に、図4を参照して、8段の上述のような階段状のパターンをリソグラフィ技術によって形成する一例の形成方法について説明する。

【0032】

この例では、基板として石英基板51を用いており、まず、この石英基板51上にレジストを塗布し、I線ステッパーを用いて露光、現像し、図4(a)に示す第1のレジストパターン52を形成する。第1のレジストパターン52は、帯状のレジスト形成部が5つ並んだパターンを有している。そして、図4(b)に示すように、第1のレジストパターン52をマスクとして、CHF₃ガスを用いて石英基板51をドライエッチングする。これによって、2段の階段状のパターンが隣接して4つ形成される。

40

【0033】

次に、第1のレジストパターン52を除去した後、同様にして、図4(c)に示すように、第2のレジストパターン53を形成する。第2のレジストパターン53は、4つの、前の工程で形成された2段階段状のパターンのうち、図の左側から1番目のものと3番目のものを覆い、また4番目のものの右隣の領域を覆うパターンを有している。そして、この第2のレジストパターン53をマスクとして石英基板51をエッチングする。すると、レジストによって覆われていない2段階段状パターンが、そのパターンを維持したままエッチングされていき、最終的に、図4(d)に示すように、エッチングされた2段階段状パ

50

ターンと、エッチングされない２段階段状パターンとによって４段の階段状のパターンが形成される。

【００３４】

次に、再び第２のレジストパターン５３を除去した後、図４（ｅ）に示すように、第３のレジストパターン５４を形成する。第３のレジストパターン５４は、前の工程で形成された２つの４段階段状パターンのうちの、図の左側のものを覆い、また、右側のものの右隣の領域を覆うパターンを有している。この第３のレジストパターン５４をマスクとして、同様にエッチングを実施することによって、図４（ｆ）に示すように、８段の階段状のパターンが形成される。

【００３５】

最後に、第３のレジストパターン５４を除去して、図４（ｇ）に示すように、８段の階段状のパターンが完成する。

【００３６】

〔第２の実施形態〕

次に、図５を参照して本発明の第２の実施形態について説明する。図５は、本実施形態の微小物体処理装置のシステム全体の構成を示す模式図である。

【００３７】

第１の実施形態と同様に、微小物体処理装置は、試料液３６が載せられる透明基板３５を有している。透明基板３５は、微動ステージ３９と粗動ステージ３８上に設置されている。したがって、透明基板３５は、光ピンセット３７を形成する、例えばヘリウム－ネオンレーザー光源であるレーザー光源３１とホログラム基板３３１を有する光ピンセット形成手段に対して位置調節することができ、それによって光ピンセット３７の形成位置を調整することができる。

【００３８】

このように微動ステージ３９と粗動ステージ３８を設けた構成は、粗動ステージ３８によって、高速な位置調節を可能とし、かつ微動ステージ３９によって高精度な位置調整を可能とし、全体として高速かつ高精度の位置調節を可能とすることができ好ましい。したがって、微動ステージ３９と粗動ステージ３８を用いて光ピンセット３７の位置を調整することによって、第１の実施形態において説明したような、微小物体試料と光ピンセット３７との位置調整や、光ピンセット３７によって捕捉した微小物体試料の移動を、高速かつ高精度に実施することが可能である。

【００３９】

透明基板３５の位置調節機構は、この構成に限られることはなく、例えば、必要に応じて、透明基板３５を傾斜させる機構や回転させる機構を設けてもよい。また、本実施形態では、光ピンセット３７の位置を調節する機構として、透明基板３５側に、それを移動させる粗動ステージ３８および微動ステージ３９を設けた例を示しているが、光ピンセット形成手段側にそれを移動させる手段を設けてもよい。すなわち、透明基板３５と光ピンセット形成手段とを相対的に移動させることによって、試料液３６中での光ピンセット３７の形成位置を調整することができる。

【００４０】

レーザー光源３１と透明基板３５の間には、第１の実施形態と同様に、レーザー光源３１から射出されたレーザー光を集光してホログラム基板３３１に照射する照明光学系３２と、ホログラム基板３３１を通った光を試料液３６中で結像させる、倍率変化機能を有する投影光学系３４が設けられている。したがって、ホログラム基板３３１のパターン情報に対応して、所望のパターンの光ピンセット３７を形成し、また、必要に応じてそのパターンを拡大、縮小することができる。

【００４１】

透明基板３５上には、観察光学系４１が設けられており、光ピンセット３７による試料液３６の操作、例えば、細胞試料の捕捉や搬送や、マイクロピペットなどの細胞処理器具４０での操作の様子をモニターすることができる。

10

20

30

40

50

【0042】

また、本実施形態のシステムには、さらに、ホログラム基板ライブラリ42が設けられており、ここに、それぞれ異なるパターンのホログラムを形成する複数のホログラム基板332, 333, 334が保持されている。これらのホログラム基板331, 332, 333, 334は、例えばロボットハンドなどの基板交換手段（不図示）を用いて、必要に応じて取り替えて光ピンセット37の形成に用いることができる。したがって、本実施形態の構成では、試料液36の種類や、それに対して実施する処理の内容に応じて、処理を行うのに適したパターンの光ピンセット37を選択して用いることができ、汎用性の高いシステムとすることができる。

【0043】

10

〔第3の実施形態〕

次に、図6を参照して本発明の第3の実施形態について説明する。本実施形態では、第1、第2の実施形態の構成において、透明基板の構成を工夫したものであり、図6は、試料液を保持する透明基板の平面図を示している。

【0044】

本実施形態において、透明基板は、微小物体試料61を所定の位置に位置させることができる位置決めパターン65を有している。すなわち、位置決めパターン65は、図6に示す例では、右側から左側に向かって幅が狭くなった三角形状の開口が形成されたパターンを有している。したがって、微小物体試料61は、右側から左側へと移動させることによって、位置決めパターン65に形成された開口の一番奥の位置に位置決めされる。

20

【0045】

また、透明基板には、位置決めパターン65の開口から放射状に延びる通路64を形成するガイドパターン63を有している。このガイドパターン63は、微小物体試料61を含む試料液を透明基板上に載せた際、微小物体試料61が、高い確率で通路64内に位置するように構成されている。すなわち、図6に示す例では、ガイドパターン63は、多数の小さな円状部から形成されており、この円状部の間隔を、通路64の部分を除いては、微小物体試料61、例えば細胞試料の標準的な大きさよりも小さくしておくなどすることによって、微小物体試料61が通路64内に位置しやすくなるようにすることができる。

【0046】

この透明基板上に試料液を載せた後、光ピンセットを用いて微小物体試料61を位置決めパターン65へと移動させる操作を行う。この際、ホログラム基板としては、図6(a)に示すように、各通路64内に円状部を有する光ピンセットパターン621を形成するものを用いる。このように、ガイドパターン63のために、微小物体試料61が位置しやすくなっている領域に光ピンセットの一部が形成されるようにすることによって、微小物体試料61を光ピンセットによって効率良く操作することが可能となる。

30

【0047】

そして、光ピンセットパターン621を、図6(b)に示すように、それを構成する円状部が放射状の通路64内を外側から内側へと移動するように、光ピンセットパターン622へと縮小しつつ、左側に移動させる。これによって、前述のように高い確率で通路64内に位置する微小物体試料61を位置決めパターン65側へと移動させ、最終的に、位置決めパターン65の開口の一番奥の所定の位置に、微小物体試料61を高い確率で位置させることができる。そして、このように微小物体試料61を所定の位置に位置させ、保持することによって、細胞試料からDNAを抽出するといった所定の処理を行いやすくし、このような所定の処理を効率的に実施可能とすることができる。

40

【0048】

以上のように、本実施形態によれば、微小物体試料61の位置を規制するガイドパターン63や位置決めパターン65を形成した透明基板と、その透明基板の形成パターンに応じた所定の光ピンセットパターン621を組み合わせることで、効率的な処理を実施することが可能となる。

【0049】

50

【発明の効果】

本発明により、光ピンセットを利用して、微小物体を捕捉、移動する操作を簡便かつ迅速に実施することができ、なおかつ構成の簡素な微小物体処理装置を提供することが可能となった。

【図面の簡単な説明】

【図 1】本発明の第 1 の実施形態の微小物体処理装置の基本構成を示す模式図である。

【図 2】図 1 の上方から見た平面図であり、一例の光ピンセットパターンを示している。

【図 3】図 1 の微小物体処理装置に備えられるホログラム基板の、一例のパターンを示す模式図である。

【図 4】図 3 のホログラム基板のパターンを形成する一例の形成方法を示す模式図であり 10
、図 4 (a) ~ (g) は、形成工程を時系列に示している。

【図 5】本発明の第 2 の実施形態の微小物体処理装置のシステム全体の構成を示す模式図である。

【図 6】本発明の第 3 の実施形態の微小物体処理装置における透明基板の平面図である。

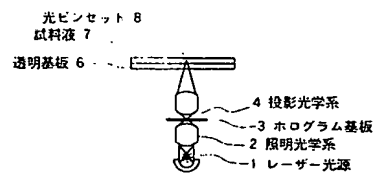
【符号の説明】

- 1, 3 1 レーザー光源
- 2, 3 2 照明光学系
- 3, 3 3 1, 3 3 2, 3 3 3, 3 3 4 ホログラム基板
- 4, 3 4 投影光学系
- 6, 3 5 透明基板
- 7, 3 6 試料液
- 8, 3 7 光ピンセット
- 2 1, 6 1 微小物体試料
- 2 2, 2 3, 6 2 1, 6 2 2 光ピンセットパターン
- 3 8 粗動ステージ
- 3 9 微動ステージ
- 4 0 細胞処理器具
- 4 1 観察光学系
- 4 2 ホログラム基板ライブラリ
- 5 1, 4 0 1 石英基板
- 5 2 第 1 のレジストパターン
- 5 3 第 2 のレジストパターン
- 5 4 第 3 のレジストパターン
- 6 3 ガイドパターン
- 6 4 通路
- 6 5 位置決めパターン
- 4 0 2 ホログラムパターン

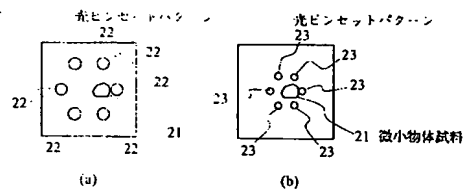
20

30

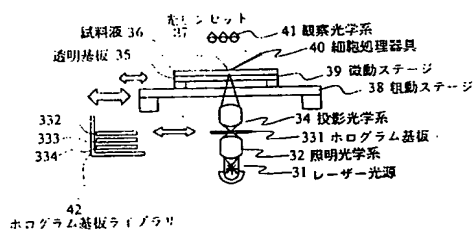
【图 1】



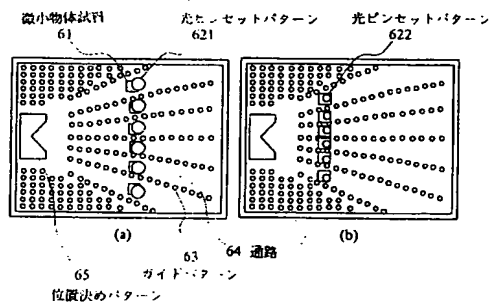
【图 2】



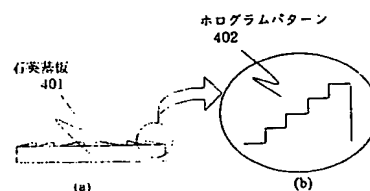
【图 3】



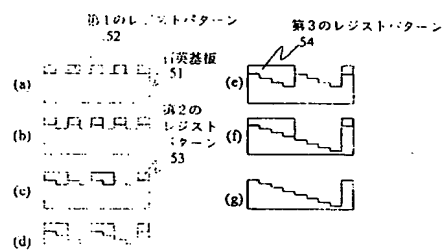
【图 6】



【圖 4】



【图 5】



フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁷

G 0 3 H 1/18

F I

G 0 3 H 1/18

テーマコード (参考)

F ターム (参考) 2H052 AD16 AE03 AE04 AE05 AE13 AF19

2K008 AA00 EE01 FF11 GG01

3C007 AS09 BS30 XG08

4B029 AA25 BB01 CC01

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.